



Innovation today, healthier tomorrows

Tolero Pharmaceuticals, Inc. 買収合意

2016年12月21日

大日本住友製薬株式会社

本買収の意義

買収意義

- ✓ 血液疾患への展開が期待できる魅力的な化合物群の獲得
- ✓ キナーゼを中心とした優れた創薬力の獲得
- ✓ ラツォダのパテントクリフ後の成長に寄与

がん領域の
パイプラインの強化
(血液がんへの展開)

➤ 会社概要

会社名	Tolero Pharmaceuticals, Inc. (トレロ・ファーマシューティカルズ・インク)
設立年月	2011年6月
所在地	米国ユタ州リーハイ
人員数	23名 (2016年10月31日現在)



➤ 経営メンバー

氏名	役職	氏名	役職
David J. Bearss, Ph.D.	Chief Executive Officer	Michael V. McCullar, Ph.D.	Chief Operating Officer
Dallin M. Anderson	Chairman and President	Steven L. Warner, Ph.D.	Vice President, Drug Discovery and Development
David W. Sampson	Chief Financial Officer	Michael A. Bernstein, M.P.H.	Vice President, Regulatory Affairs
Steven D. Weitman, M.D., Ph.D.	Chief Medical Officer		

トレロ社の開発品および創薬力

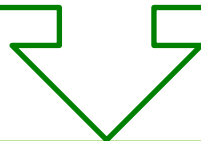
➤ トレロ社の開発品

開発コード名	一般名	作用機序	予定適応症	国／地域	開発段階
－	Alvocidib	CDK9 阻害剤	急性骨髄性白血病	米国	フェーズ2終了
			急性骨髄性白血病（バイオマーカー）	米国	フェーズ2
			骨髄異形成症候群	米国	前臨床
TP-0903	未定	AXL受容体チロシンキナーゼ阻害剤	固形がん、血液がん	米国	フェーズ1
TP-1287	未定	CDK9 阻害剤	未定	米国	前臨床
TP-0184	未定	ALK2阻害剤	未定	米国	前臨床

※上記の他、前臨床段階に2化合物あり

➤ トレロ社の創薬力

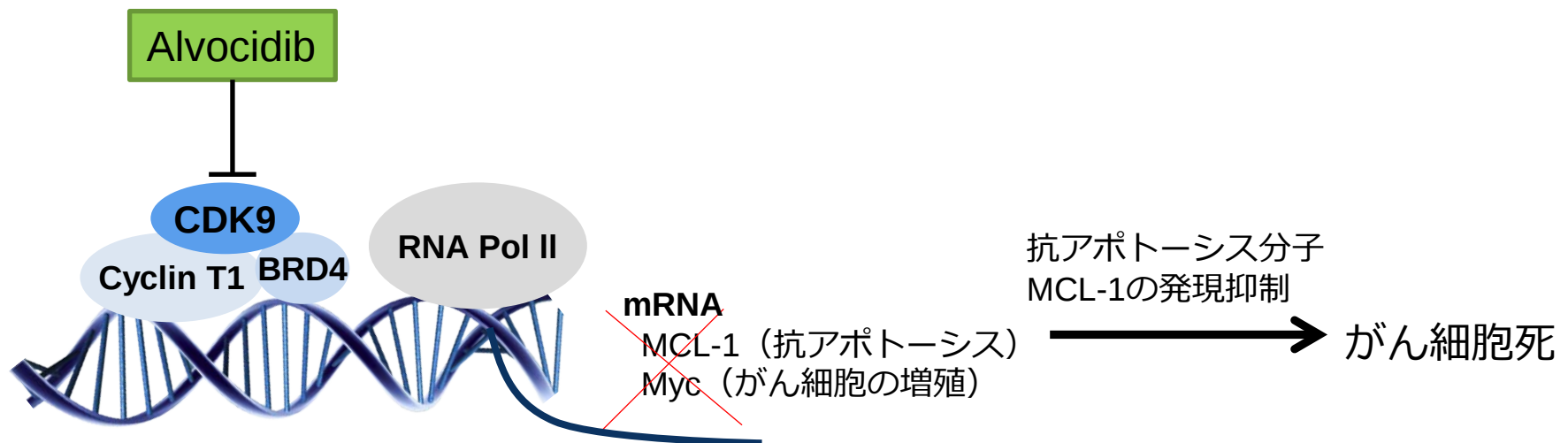
- キナーゼに対する創薬研究と臨床開発に10年以上かかっている経験豊富なメンバーが集まっている
- 疾患関連性を考慮した評価系およびin silico創薬プラットフォームを有し、疾患との関連性の高いキナーゼに対する創薬を行っている



標的キナーゼごとに、血液疾患などの最適な適応疾患を選択する

Alvocidibの概要

- **作用機序：**サイクリン依存性キナーゼ9阻害剤（注射剤）
 ※サイクリン依存性キナーゼ9 (Cyclin-Dependent Kinase 9; CDK9) :
 がん関連遺伝子の転写制御に関与しているCDKファミリーの1つ
- **対象疾患：**急性骨髄性白血病（AML）、骨髄異形成症候群（MDS）など
- **開発段階：**
 - ・ 初発AML（予後不良因子をもつ患者対象）： フェーズ2終了
 - ・ 再発・難治性AML： フェーズ2終了
 - ・ 再発・難治性AML（バイオマーカー陽性患者対象）： フェーズ2実施中
- **期待される特長：**
 - ・ CDK9阻害によるMCL-1発現抑制を介して、様々ながん細胞に対してアポトーシスを誘導する



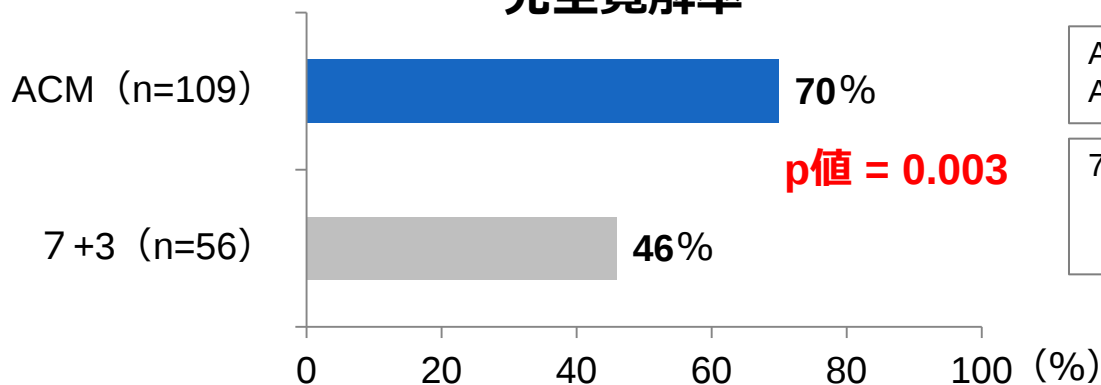
Alvocidibのフェーズ2試験結果（有効性）

（米国国立がん研究所（NCI）が実施）

- ACM療法（alvocidib併用群）は、対照群と比較して有意な効果を示した

- 予後不良因子を持つ未治療のAML患者

完全寛解率



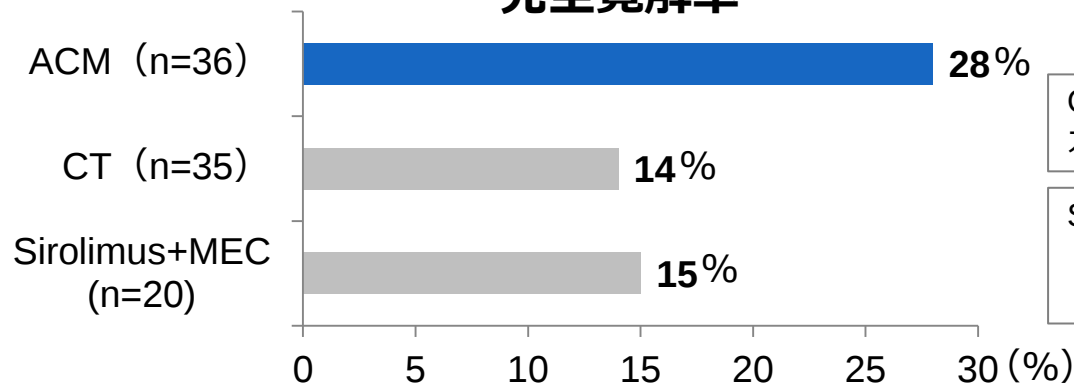
ACM :
Alvocidib + シタラビン + ミトキサントロン

7+3 : 未治療のAMLの標準的寛解導入療法
・ シタラビン (1~7日)
・ ダウノルビシン (1~3日)

Joshua F. Zeidner, et al. *haematologica* 2015; 100: 1172.

- 再発・難治性AML患者

完全寛解率



CT :
カルボプラチン + Topotecan

Sirolimus + MEC :
・ シロリムス
・ ミトキサントロン + エトポシド + シタラビン

Mark R. Litzow, et al. *Blood* 2014; 124: 3742.

Alvocidibのフェーズ2試験結果（安全性）

（米国国立がん研究所（NCI）が実施）

- ACM療法（alvocidib併用群）は、対照群と同等な忍容性を示した
 - 予後不良因子を持つ未治療のAML患者

グレード3以上の副作用	ACM (n=109)	7+3 (n=56)	p値
腫瘍崩壊症候群	9 (8%)	4 (8%)	>0.99
心筋機能不全	8 (7%)	3 (8%)	0.75
消化管毒性	12 (11%)	5 (8%)	0.79
肝機能障害	23 (21%)	13 (23%)	0.84
感染	38 (35%)	21 (38%)	0.74
肺毒性	8 (7%)	4 (7%)	>0.99
腎毒性	3 (3%)	1 (2%)	>0.99
血栓塞栓系イベント	3 (3%)	1 (2%)	>0.99
発熱性好中球減少症	52 (48%)	25 (45%)	0.74

Joshua F. Zeidner, et al. *haematologica* 2015; 100: 1172.

- NCIがAMLを対象に合計9本のフェーズ1試験およびフェーズ2試験を実施済み（症例数合計：約600例）

Alvocidibの開発方針

➤ 開発戦略：

- AMLのバイオマーカー陽性患者対象のグローバル開発を優先し、早期承認を目指す
- AMLにおける寛解導入療法での標準治療レジメンの位置づけを目指す
- 経口剤（TP-1287）により維持療法での位置づけを目指す

➤ 適応：

- 再発・難治性AML患者⇒未治療AML患者への拡大
- 骨髄異形成症候群への適応拡大

➤ 期待するピーク売上：500億円規模

（ご参考）米国におけるAML患者数

- 推定新規症例数（2016年）：19,950例
- 推定死亡数（2016年）：10,430例
- 5年生存率（2006～2012年）：26.6%

National Cancer Institute; SEET Stat Fact Sheets: Acute Myeloid Leukemia (AML) 2016年作成

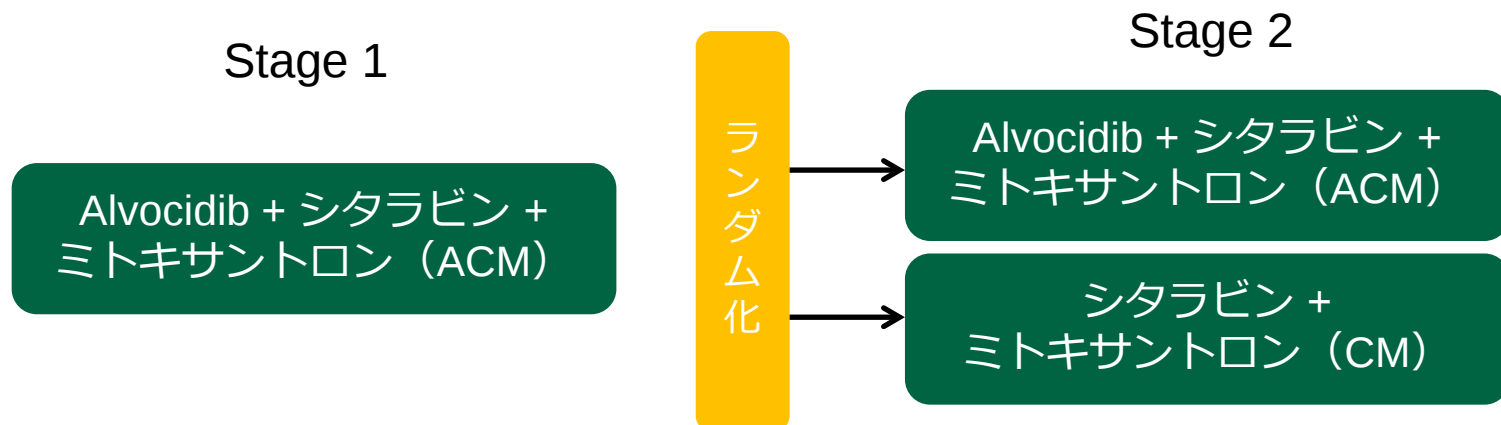
Alvocidibのフェーズ2試験デザイン（バイオマーカー）

➤ バイオマーカー陽性患者を対象としたフェーズ2試験

- 2段階フェーズ2試験：MCL-1高発現患者*の再発・難治性AML(18歳以上65歳以下)を対象として、ACM（alvocidib+シタラビン+ミトキサントロン）の有効性をCM（シタラビン+ミトキサントロン）と比較する非盲検、無作為化試験

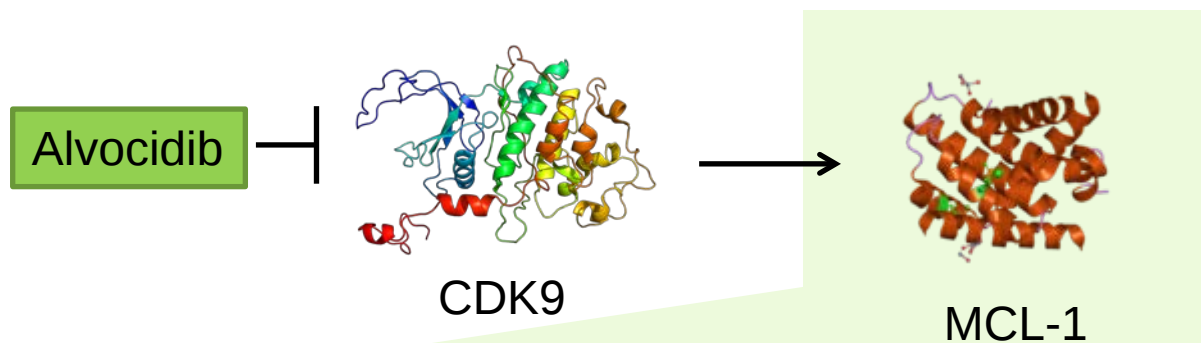
*MCL-1高発現患者：バイオマーカーを使用して測定する

- 主要評価項目：完全寛解率
- 副次評価項目：全生存率など
- 試験開始：2015年12月



最速2018年度に米国で申請予定（迅速承認制度を活用*） *今後、FDAと協議予定

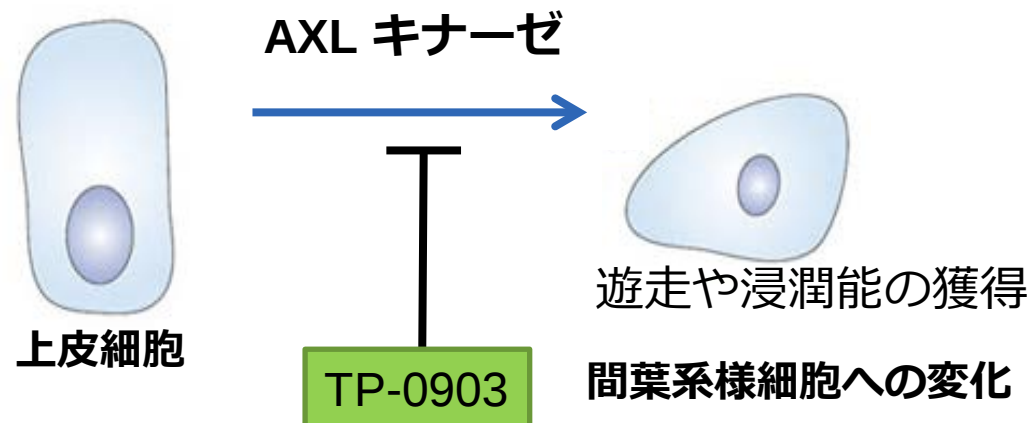
MCL-1高発現患者の比率



分類	がん種	MCL-1高発現患者比率	引用元
血液がん	急性骨髄性白血病	中	トレロ社データ
	骨髄異形成症候群	高	トレロ社データ
	慢性リンパ性白血病	21 %	J Clin Oncol 2014;32:5s
固形がん	非小細胞肺がん	33 %	Cell Death Differ. 2015;22:2098
	乳がん（トリプルネガティブ）	53 %	Cell Death Differ. 2015;22:2098
	非ホジキンリンパ腫	53 %	Blood Cancer J. 2015;5:e368
	前立腺がん	81 %	Am J Pathol. 1996;148:1567

TP-0903の概要

- **作用機序：**AXL受容体チロシンキナーゼ阻害剤（経口剤）
 ※AXL受容体チロシンキナーゼ：増殖、遊走、凝集、抗炎症作用等に関わる細胞膜タンパク質の1つ
- **対象疾患：**固形がん、血液がん
- **開発段階：**フェーズ1（米国）
- **期待される特長：**
 - 上皮間葉転換を減少させる
 - EGFR阻害薬との相乗効果を有する
 - 転移抑制や薬剤耐性解除効果が期待できる
 ※上皮間葉転換：上皮細胞がその細胞極性や周囲細胞との細胞接着機能を失い、遊走、浸潤能を得ることで間葉系様細胞へと変化するプロセス



TP-0184の概要

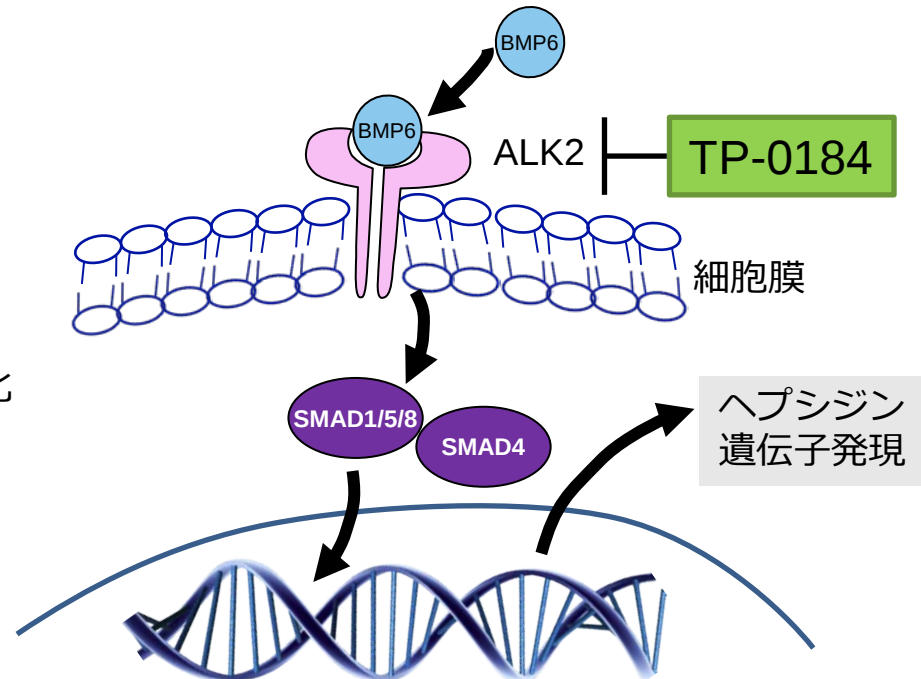
➤ 作用機序：ALK2阻害剤（経口剤）

※ALK2（activin receptor-like kinase-2）：骨形成因子（Bone Morphogenetic Protein）受容体の1つ

➤ 開発段階：前臨床段階（患者への投与実績あり）

➤ 期待される特長：

- ALK2の遺伝子変異がびまん性内在性橋髄腫（小児に多く認められる脳腫瘍の1種）で認められており、小児脳腫瘍の治療薬となることが期待できる
- ヘプシジン（鉄代謝因子）の発現を抑制する
- 慢性炎症に伴う貧血やがん性貧血の治療薬となることが期待できる



<慢性炎症に伴う貧血のメカニズム>

- 炎症に伴うBMP6の産生
- BMP6によるBMP受容体シグナルの活性化
- ヘプシジン遺伝子の発現誘導
- ヘプシジンによる鉄代謝の抑制
- 造血系で利用できる鉄の欠乏による貧血

本買収の概要および財務インパクト

買収概要

- **形態** : 米国持株会社の傘下の特別目的会社との合併
(トレロ社が存続会社)
- **対価** : 一時金 200百万米ドル
開発マイルストーン 最大430百万米ドル
販売マイルストーン 最大150百万米ドル
- **買収完了(予定)** : 2017年2月

財務インパクト

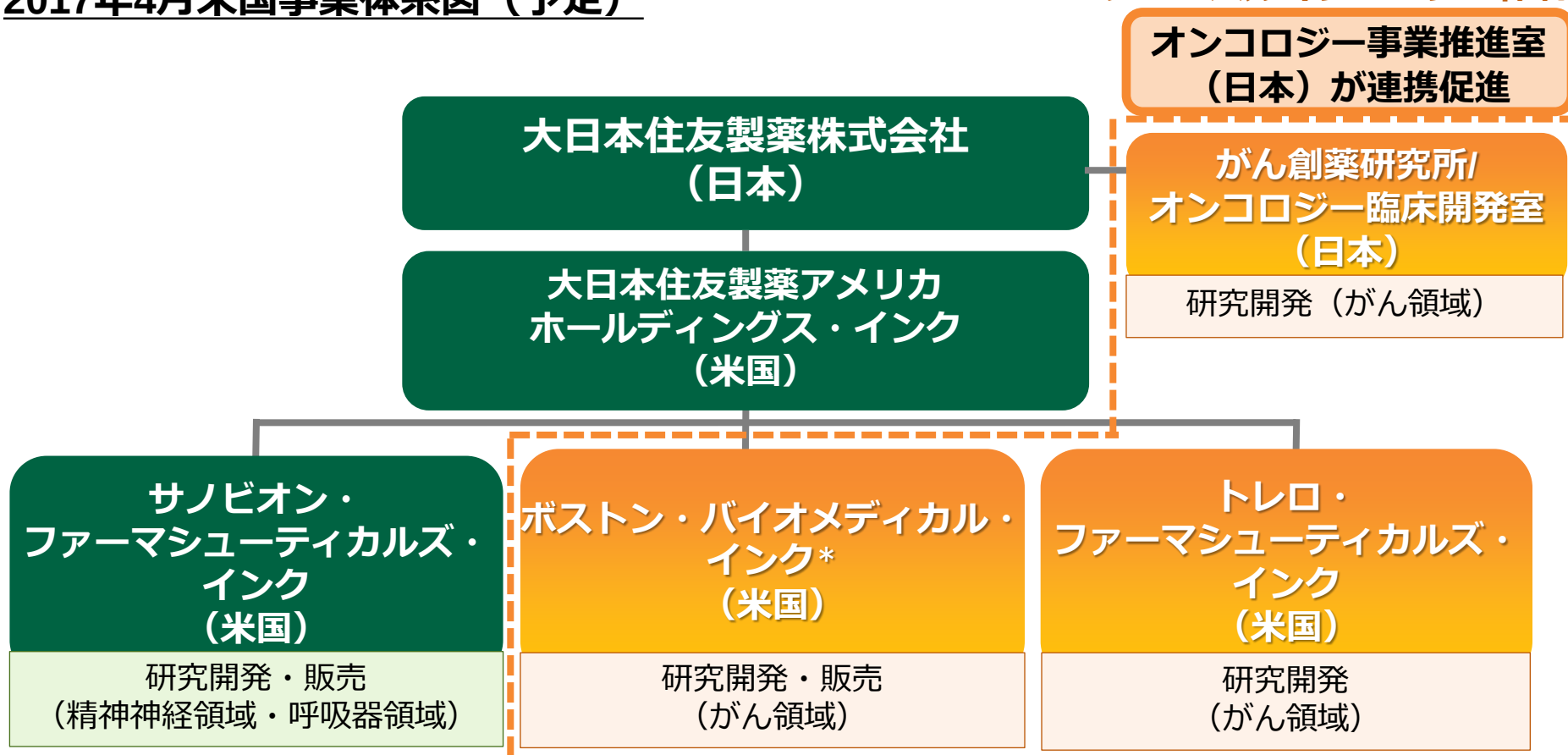
- **会計処理(米国基準)**
 - 取得対価は資産および負債に配分され、簿価純資産との差額を「のれん」として計上(各マイルストーン達成時の条件付対価は公正価値を負債計上し、変動額を費用処理)
- **損益への影響**
 - 取得原価の配分、無形資産及びのれん償却等の詳細は、買収完了後公表
- **買収資金**
 - 自己資金および借入金

がん領域の研究開発体制（買収完了後）

- 大日本住友製薬、ボストン・バイオメディカル社、トレロ社が協働し、創薬活動を展開
- 画期的な製品の継続的創出を目指す

2017年4月米国事業体系図（予定）

グローバルオンコロジー体制



* 2017年4月1日付で
ボストン・バイオメディカル・ファーマ・インクを
ボストン・バイオメディカル・インクに合併予定

これまでに実施されたalvocidibの臨床試験（AML）

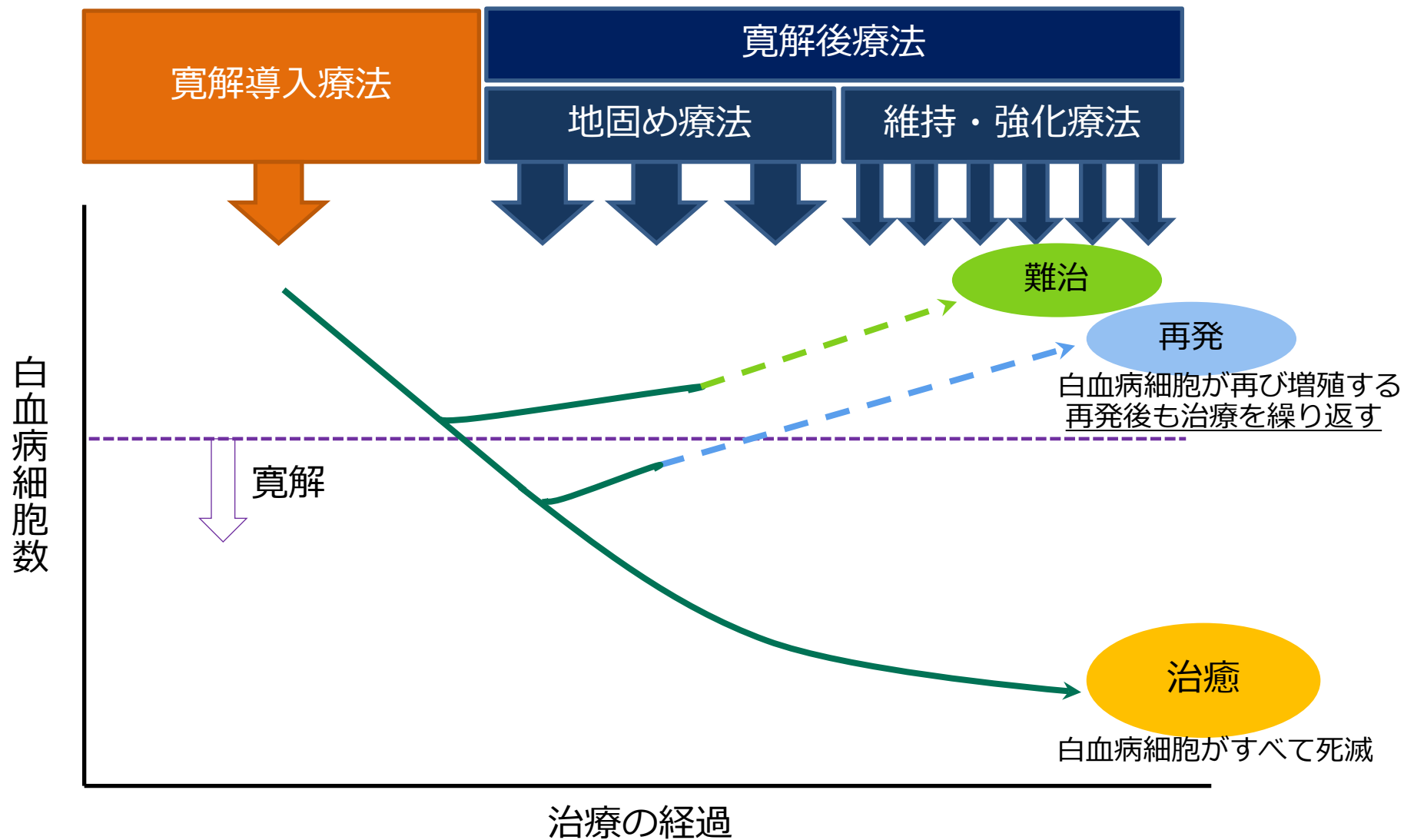
- 新たに診断された予後不良のAML患者のACM治療の臨床試験（6本の試験、合計256例）

臨床試験の種類	完全寛解率
フェーズ1および薬物動態試験	50 %
フェーズ1および薬物動態試験	40 %
フェーズ2試験	75 %
フェーズ2試験	67 %
フェーズ2試験	62 %
	74 %
フェーズ2試験	70 %
合計	68 %

- 再発・難治性AML患者のACM治療の臨床試験（4本の試験、合計149例）

臨床試験の種類	完全寛解率
フェーズ1および薬物動態試験	18 %
フェーズ1および薬物動態試験	39 %
フェーズ2試験	43 %
フェーズ2試験	28 %
合計	36 %

AML治療の進め方



将来予測に関する注意事項

- この資料に含まれる将来の予測に関する事項は、発表日現在において入手可能な情報による当社の仮定および判断に基づくものであり、既知または未知のリスクおよび不確実性が内在しております。
- したがって、実際の業績、開発見通し等は今後さまざまな要因によって大きく異なる結果となる可能性があることをご承知おき願います。
- 医薬品（開発中のものを含む）に関する情報が含まれておりますが、その内容は宣伝広告、医学的アドバイスを目的としているものではありません。



大日本住友製薬

Innovation today, healthier tomorrows